

部分ビオチニダーゼ欠損症の新しい病態
(分担研究：マス・スクリーニングの新しい
対象疾患とその実施年齢に関する研究)

大泉 純*

要約：高い頻度で存在する遺伝性部分ビオチニダーゼ欠損症が、2次的原因により多く存在し、種々の疾患郡の病態の一部の原因を形成していることを発見した。またその病因にはビタミンであるリボ酸の代謝が関与していることを見出した。更には、実験動物モデルを開発して、先天ビオチン欠乏症候群がヒトで存在する可能性に対して、新生児血中ビオチン値の測定を乾燥血液ろ紙を使用して計測した。

見出し語：部分ビオチニダーゼ欠損症、2次性ビオチニダーゼ欠損症、
ビオチン欠乏、母子栄養スクリーニング

研究方法：各種肝疾患（病院所見の得られた症例）93例の血清検体：ビオチニダーゼ測定はHPLC法、血清および尿中ビオチン値はLactobacillus P. のディスクプレート法による。臓器中の4種のCarboxylases (Propionyl-CoA, Methylcrotonyl-CoA, Acetyl-CoA, Pyruvate) の測定は、従来の¹⁴C₂固定法でなく、正確に産物を直接測定するHPLC法を開発した¹⁾。膜酵素を同時に高速度で測定できる系も開発して、5'-Nucleotidaseなどの標準対照酵素とした²⁾。ビオチン欠乏ラット

は、乾燥卵白添加食によった。

結果：血中ビオチニダーゼの起源は肝ではないかと推測されていたが、今回初めて我々は、肝実質の病変に平行してビオチニダーゼが減少することからこれを実証した³⁾。血中ビオチニダーゼの減少の程度は病理所見の程度と相関し、他の肝機能検査値よりも相関度が高い。また血中ビオチン値とビオチニダーゼ値とはよく相関し、Carrier Proteinとしてのビオチニダーゼの重要性を示している。吸収されたビオチンは低ビオ

チニダーゼの症例では、直ちに尿中に排泄されてしまうため、正常者に比べ約10~20倍量を1日で排泄してしまい、ビオチン欠乏状態となる。肝不全症候群の多彩な症状の一部はこれが病態であり、ビオチンの大量投与により軽快するものもある。この様に、遺伝性部分ピオチニダーゼ欠損症以外にも、様々な疾患で2次性ピオチニダーゼ欠損症があり、ピオチン欠乏症を形成していることが分かった。

更にアビジン添加食によりピオチン欠乏症としたラットで、臓器中のCarboxylaseの変化を追求したところ、4週間後より肝のCarboxylaseの活性が減少を始め、6週では正常の約10%まで下落した。しかし脳における活性変化は明かでなく、8週まで安定であった。そこで脳のピオチニダーゼを精製したところ、本酵素が血中・他臓器中の物と異なって膜結合型であることが分かった⁴⁾。これは、糖鎖の構造の差異によってもたらされることを示した。10週になると脳でもピオチン欠乏ラットには、特徴的なdendritic spinesの球状化がGolgi染色で見出される。また免疫学的には、ヘルパーT細胞の異常刺激状態が4週より出現するピオチン欠乏と免疫不全の関係解明の可能性が示された⁵⁾。この両者の関係は生化学的に大変興味深いが、生理作用の面においても、ピオチニダーゼ欠損症を理解する上で重要で

ある。更にリポアミダーゼには様々な加水分解酵素活性があることを精製酵素に見出して、病因解明に新しい方向付けが示された⁶⁾。ピオチンの血中量を検査する方法には色々あるが、各研究所間で大きな値の差がみられる。そこでピオチン測定法を改良し、新生児スクリーニングに用いられる乾燥血液ろ紙で大量・簡便測定できる方法を開発して、現在新生児スクリーニングを進行中である

考察：血中ピオチニダーゼは肝より分泌されることを肝疾患の病態で見出し、血中のピオチンは低ピオチニダーゼ=Carrier Proteinによって尿中に直ちに排泄される機序を初めて発見した。更に様々な疾患において、同様に2次性ピオチニダーゼ欠損症を来し、結局ピオチン欠乏症を起こすことによって、Primaryの疾病に病態を付加していることが想定される。ピオチン大量投与により治療すると、いろいろな症候が軽減されるので、临床上重要である。ピオチン欠乏に伴う、免疫異常・神経症状の病因の一部を実験動物を使って解明した。他のビタミンであるリポ酸との生化学的近縁性について新しい知見を得たが、これがその異なる病態の要をなす可能性がある。動物の先天ピオチン欠乏症候群にみられる、奇形発生、神経系異常がヒトで起きる可能性について、現在妊婦・臍帯血・新生児・乳幼児のスクリ

ーニングを進行させているが、今後は、数十万人に一人といった先天代謝異常症のスクリーニングから、広く様々な病態を形成するだろう栄養代謝のスクリーニングへ、応用を進めることにより本研究の国民医療への還元を図って行く。

文 献

- 1) Oizumi J. and Hayakawa K.:
J. Chromatography, 529:55,
1990
- 2) Oizumi J. and Hayakawa K.:
J. Liquid Chromatography,
13:2229, 1990
- 3) 長嶺竹明、齊藤修一、大泉 純:
日本消化器病学会雑誌,
87:1168, 1990
- 4) Oizumi J. and Hayakawa K.:
Archives of Biochem. Biophys.,
278:381, 1990
- 5) Oizumi J. and Hayakawa K.:
Biochemical J., 266:471,
1990
- 6) Oizumi J. and Hayakawa K.:
Biochemical J., 271:45,
1990

国立小児病院小児医療研究センター
代謝研究室・室長
(Dept. of Metabolism, National
Children's Medical Research
Center)



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:高い頻度で存在する遺伝性部分ビオチン欠損症が、2次的原因により多く存在し、種々の疾患群の病態の一部の原因を形成していることを発見した。またその病因にはビタミンであるリボ酸の代謝が関与していることを見出した。更には、実験動物モデルを開発して、先天ビオチン欠乏症候群がヒトで存在する可能性に対して、新生児血中ビオチン値の測定を乾燥血液ろ紙を使用して計測した。